

Yaş Tip Senil Maküla Dejenerasyonu Tedavisinde Intravitreal Bevacizumab Enjeksiyonu Sonrası Retina Pigment Epitel Yırtıkları

Retinal Pigment Epithelium Tears Following Intravitreal Bevacizumab Injection for Neovascular Age-Related Macular Degeneration

Mehmet Cüneyt ÖZMEN¹, Şengül ÖZDEK²

Güncel Konu

Quest Editorials

ÖZ

İlk defa yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun bir komplikasyonu olarak tanımlanan retina pigment epiteli yırtıklarının, son zamanlarda gündemde olan intravitreal bevacizumab tedavisi sonrasında da gözlenebileceği belirlenmiştir. Bu makalede, literatürde bildirilmiş, yaşa bağlı maküla dejenerasyona bağlı koroidal neovasküler membran tedavisinde kullanılan intravitreal bevacizumab enjeksiyonu sonrasında gelişen retina pigment epiteli yırtığı olguları incelenmiştir. Ayrıca kliniğimizden bir olgu da sunulmuştur. Retina pigment epiteli yırtıkları; klinik özellikleri, etiyolojileri, görüntüleme özellikleri, patogenezi ve intravitreal bevacizumab tedavisi ile ilişkileri açısından değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Retina pigment epiteli yırtığı, intravitreal bevacizumab, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, koroidal neovasküler membran, retina pigment epitel dekolmanı.

ABSTRACT

Retinal pigment epithelium tears, first described as a complication of age-related macular degeneration, were reported to occur following the recently popularized intravitreal bevacizumab injection for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. In this article we reviewed the cases of retinal pigment epithelium tears following intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. We also included a case report from our retina clinic. We assessed clinical features, etiologies, imaging characteristics, and pathogenesis of retinal pigment epithelium tears and their relationship with intravitreal bevacizumab treatment.

Key Words: Retinal pigment epithelium tear, intravitreal bevacizumab, age-related macular degeneration, choroidal neovascular membrane, retinal pigment epithelium detachment.

Ret-Vit 2007;15:231-237

Geliş Tarihi : 28/09/2007

Kabul Tarihi : 02/10/2007

Received : September 28, 2007

Accepted: October 02, 2007

1- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Araş. Gör. Dr.
2- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları A.D., Ankara, Doç. Dr.

1- M.D. Resident, Gazi University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Beşevler Ankara/TURKEY
ÖZMEN M.C., mcozmen@gmail.com
2- M.D. Associate Professor, Gazi University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Beşevler Ankara/TURKEY
ÖZDEK Ş., sozdek@gazi.edu.tr

Correspondence: M.D., Mehmet Cüneyt ÖZMEN
Gazi University Faculty of Medicine, Department of Ophthalmology Beşevler Ankara/TURKEY

RETİNA PİGMENT EPİTELİ YIRTIKLARI

Retina pigment epiteli (RPE) yırtıkları ilk olarak Hoskin ve arkadaşları tarafından 1981 yılında yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun (YBMD) bir komplikasyonu olarak tanımlanmıştır.¹ Bugüne kadar RPE yırtıklarının; santral seröz retinopati², anjioid çizgilenme³, travma⁴ ve yaş tip YBMD için uygulanan çeşitli tedavi yaklaşımları ile birlikteliği gösterilmiştir.⁵⁻²⁸ RPE yırtığı klinik olarak, retrakte olmuş pigment epitelinin neden olduğu hiperpigmente bir alan kenarında iyi sınırlı çıplak koroidin izlenmesi ile tanımlanabilir. Yırtık üzerindeki retina sağlamdır ancak lokalize eksudatif retina dekolmanı bulunabilir.

RPE yırtığı gelişmesi ile en sık ilişkili klinik durum, YBMD ile ilişkili vaskülarize RPE dekolmanıdır (PED). Yırtık, sıklıkla hilal şekillidir ve PED'in temporal kenarına paraleldir. RPE yırtıkları sıklıkla hemoraji ve eksudalarla birliktedir ve hemoraji oldukça şiddetli olup vitreusa açılabilir.

Hastalar genellikle ani ve şiddetli görme kaybı ile başvurmaktadırlar. Genel olarak RPE yırtıkları kötü görsel prognoz habercisidir ve subfoveal bölgede olmasalar bile 20/200'den düşük bir görme keskinliği ile sonuçlanmaktadır.²⁹ Nadiren, foveayı ilgilendirmesinden bağımsız olarak, RPE yırtığı olan gözler görme keskinliklerini koruyabilmektedirler.^{30,31} 10 yıllık izlem süresi ile yapılan bir çalışmada %53 oranında bilateral tutulum eğiliminde olmaları dikkati çekmiştir.³²

Zaman içerisinde çıplak Bruch membranı aynen kalabileceği gibi normal görünümlü RPE ile yer değiştirebilir veya fibröz doku ile kaplanabilir.¹ Geç dönemde, özellikle beraberindeki pigment epitel dekolmanı (PED) gerilediyse, fibrozis nedeniyle yırtık maskelenebilir ve tanı koymak güç olabilir. Chuang ve Bird'ün yaptıkları çalışmalar sonucunda 1 yıl sonunda RPE yırtıklarının %94'üne güvenilir tanı konulabilirken, bu yüzde 2 yılın sonunda %77'ye, 6 yılın sonunda ise %0'a düşmektedir.³³

RPE yırtıkları için bilinen etkin bir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. 12 hastalık küçük bir prospektif çalışmada; bir gözde YBMD sonucu RPE yırtığı gelişen olgularda diğer gözdeki druzene proflaktik lazer tedavisi uygulanmasının görme keskinliğindeki düşüşü azalttığı gösterilmiştir³⁴ ancak yapılan geniş prospektif klinik çalışmalarda koroidal neovasküler membran (KNVM) insidansına ve görme keskinliğindeki düşüşe proflaktik lazer tedavisinin etkisi olmadığı bildirilmiştir.³⁵⁻³⁸

GÖRÜNTÜLEME ÖZELLİKLERİ

RPE yırtıklarının flöresein anjiografide (FA) kolay ayırdedilebilen özellikleri bulunmaktadır. RPE kaybı olan bölgeye uyan keskin sınırlı pencere defekti ve katlanmış RPE bulunan bölgeye uyan blokaj izlenmektedir.¹ Aktif SMD varlığında, beraberinde bulunan PED altında flöresein birikimi veya persistan KNVM'den sızıntı izlenebilir. RPE yırtıklarının indosiyanın yeşili anjiografisi (ICGA) ile görüntülenmesinde çıplak koroid bölgesinde normal koroid floresansı ve katlanmış RPE bölgelerinde değişken hiperfloresans izlenmektedir.³⁹ Beklenenin aksine RPE yırtıklarında çıplak koroidin bulunduğu, kan retina bariyeri-

nin bozulmuş olduğu bölgede flöresein sızıntısı izlenmez. Bu durumun YBMD zemininde koryokapillaris atrofisine bağlı olduğu düşünülmektedir.³⁰ Tabii ki persistan KNVM durumunda sızıntı beklenmelidir.

Optik koherens tomografi (OCT) RPE yırtığının varlığının desteklenmesinde faydalı bir görüntüleme yöntemidir.⁴⁰⁻⁴² RPE'deki fokal düzensizlik, FA bulguları da gözönünde bulundurularak yırtık lehine değerlendirilmelidir. Yaygın RPE kaybının da beraberinde izlenebileceği akılda tutulmalıdır. YBMD zemininde PED durumunda dekole ve yırtılmış olan RPE sıklıkla retrakte olur ve 3 farklı OCT görünümünde bulunabilir: katlanmış- büzgülenmiş, üçgen çadır şekilli veya kubbe şekilli (Resim 3).^{41,42} Yırtılarak kendi üzerine katlanan RPE düzensiz olarak izlenmekte ve yüksek yansıtıcılığa neden olmaktadır. Buradaki yüksek yansıtıcılık RPE'de meydana gelen değişim ile ilgili olabileceği gibi açığa çıkan koroid damarlarının yansıtıcılığına bağlı bir artefakt olabileceği de düşünülmektedir. Bahsedilen üç farklı OCT görüntüsünden herhangi birinin varlığında RPE yırtığı akla gelmelidir. Yırtık üzerindeki nöral retina intakt olarak izlenmektedir. RPE yırtıkları sıklıkla PED'in lateral kenarında ve tabanına yakın bölgede dekole olmuş alan ile normal RPE hattında izlenmektedir. Dekole veya yırtık RPE tabakasının OCT ile gösterilmesi özellikle kronik yırtıkların coğrafi atrofiden ayırdedilmesinde faydalıdır.

RPE defektinin bulunduğu bölgede fundus otofloresansında azalma izlenmektedir. Kıvrılmış RPE olan bölgede ise normal maküladan alınan sinyalden farklı bir sinyal alınmamaktadır.⁴³

ETİYOLOJİ

RPE yırtıkları en sık YBMD ile birlikte olan KNVM ile birlikte izlenmektedir. Diğer nedenlere bağlı gelişen KNVM de RPE yırtıklarına neden olabilmektedir. Spontan RPE yırtıkları; anjioid çizgilenme, Presumed oküler histoplazmozis sendromu (POHS) ile birlikte KNVM izlenen olgularda gösterilmiştir.^{3,44} YBMD durumunda, RPE yırtıkları en sık PED izlenen olgularda gösterilmiştir. Santral seröz koryoretinopati (SSKR) ve idiyopatik polipoid koroidal vaskülopati gibi diğer nedenlere bağlı gelişen PED durumlarında da RPE yırtıkları izlenebilmektedir.⁴⁵⁻⁴⁹ PED olmaksızın gelişen RPE yırtığı nedenleri arasında primer regmatojen retina dekolmanına sekonder proliferatif vitreoretinopati (PVR), glokom cerrahisi (hipotoni ve koroid dekolmanı ile birlikte) ve travma gösterilmiştir.^{4,42,49-52}

Her ne kadar YBMD'da RPE yırtıkları spontan gelişse de çeşitli tedavi yöntemleri ile birlikteliği de kanıtlanmıştır. YBMD ile birlikte bulunan KNVM tedavisinde kullanılan kripton kırmızı lazer fotokoagülasyon^{5,30,44}, verteporfin (Visudyne, Novartis) ile fotodinamik tedavi (PDT)⁶⁻⁹ gibi yöntemler sonrasında RPE yırtıkları gösterilmiştir. Son zamanlarda gündemde olan intravitreal anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü (anti-VEGF) tedavisi sonrasında da komplikasyon olarak RPE yırtığı gelişebileceği bildirilmiştir. Literatürde intravitreal pegaptanib (Macugen, Eyetech Pharmaceuticals)¹⁰⁻¹², intravitreal ranibizumab (Lucentis, Genentech)²⁶⁻²⁸ ve intravitreal bevacizumab¹³⁻²⁵

tedavileri sonrasında RPE yırtıkları gösterilmiştir. Bu makalede özellikle intravitreal bevacizumab tedavisine bağlı gelişen RPE yırtıkları üzerinde durulacaktır.

PATOGENEZ

YBMD zemininde gelişen spontan RPE yırtıklarında hemodinamik faktörler önemli rol oynamaktadır. Retrospektif analizlerde yırtık öncesi PED boyutunun artışı RPE yırtığı için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.^{23,29,48} RPE altı sıvı birikiminin artışı RPE'de gerginleşmeye neden olarak "blow-out" tipinde bir yırtığa neden olabilmektedir.⁵³ Sıvı birikimi, normal miktarlarda sıvı değişimini bile başaramayan hastalıklı RPE'nin gizli KNVM gibi artmış sıvı yükünü taşıyamaması sonucunda oluşabilmektedir.^{1,54} Druzen gibi hidrofobik birikimler de bariyer olarak davranarak sıvının PED dışına çıkışını engelleyebilmektedir. Krishan ve arkadaşları RPE yırtıklarının patogenezi araştırdıkları çalışmada, PED modelini metal bir plaka ile oluşturmuşlardır.⁵⁵ Bu modele göre PED yüksekliğinin artışı ile tabandaki kuvvetin merkezden daha fazla arttığı gösterilmiştir. Böylece, yırtıkların daha çok PED tabanına yakın bölgede izlenmesinin bir nedeni açıklanmaktadır. Başka bir açıklama da PED tabanındaki açılanmanın pigment epitelini zayıflattığını öne süren Cantrill ve ark. tarafından yapılmıştır.⁵⁶

Fotokoagülasyona bağlı gelişen RPE yırtıklarının patogenezinde Gass ve ark., açığa çıkan ısının primer olarak yırtığa zemin oluşturduğunu öne sürmüşlerdir.⁵ Fotokoagülasyon tedavisi sonrası erken dönemde gelişen RPE yırtıklarında, RPE altı sıvı miktarında değişim beklenmediği için, RPE düzeyinde kontraksiyona bağlı gelişen traksiyon kuvvetlerinin etkisi belirgin değildir. Ancak bahsedilen traksiyon kuvvetleri PDT ve anti-VEGF tedaviler sonrasında gelişen RPE yırtıklarında önemli bir neden olarak düşünülmektedir.¹²

Anti-VEGF tedaviler sonrasında gelişen RPE yırtıklarının patogenezinde; KNVM'nin fibrovasküler kontraksiyonu, vitreomaküler traksiyona bağlı mekanik kuvvetler, intraoküler basınçta belirgin değişiklikler ve VEGF'in düzenlediği hücreler arası sıkı bağlantı devamlılığının bozulması gibi çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. İntravitreal tedavi olması nedeniyle enjeksiyona bağlı direk etkilerin de patogenezinde etkisi olabileceği düşünülse de RPE yırtıklarının enjeksiyon sonrası ortalama bir ayda izlendiği göz önünde bulundurulmalıdır.^{14,19,25,59,71}

Yırtıkla ilişkili PED'ler genellikle altta yatan KNVM'ye bağlı olarak vaskülarize olarak izlenmektedir.⁵⁷ Büyüklük, hemoraji veya eksuda ile birliktelik ve çentikli görünüm vaskülarize PED bulguları olarak değerlendirilmelidir. FA ve ICGA'da flöresans veya sıcak nokta izlenmesi de vaskülarizasyonu göstermektedir. PED ile ilişkili KNVM'nin tedavi sonrası kontraksiyonu RPE üzerine kuvvet uygulayarak yırtığa neden olabilmektedir. Radyal koroidal katlantılar izlenmesi altta yatan traksiyonu ve yırtık riskinin yüksek olduğunu göstermektedir.⁵⁸ Travma, PVR ve vitreomaküler traksiyon gibi diğer nedenlerle oluşan RPE yırtıklarında da traksiyon kuvvetleri önemli rol oynamaktadırlar.^{4,49,59}

RPE/Bruch membranı yapısında yırtığın gerçek lokalizasyonu literatürde tartışılmıştır. Hoskin ve arkadaşları yırtıkların sıklıkla FA'da homojen hiperfloresans olan bölgelerde geliştiğini ve bu bölgelerin bazal membransız RPE alanları olduğunu öne sürmüşlerdir.¹ YBMD zemininde spontan yırtık gelişmiş iki vakanın histopatolojik incelemesinin yapıldığı bir çalışmada ise yırtık başlangıcının Bruch membranı içerisinde olduğu gösterilmiştir.

Tüm bu patogenezi açıklamalarının yanında RPE yırtıkları için biyolojik bir zemin olduğunu unutmamak gerekir. 3 yıllık takip süresi ile yapılan bir çalışmada RPE yırtığı izlenen 43 hastanın 15'inde diğer gözde de RPE yırtığı gelişmiştir.⁶⁰ Benzer şekilde 10 yılın üzerinde takip süresi bulunan başka bir çalışmada ise YBMD nedeniyle bilateral görme kaybı olan 45 hastanın 24'ünde her iki gözde de RPE yırtığı saptanmıştır.³³

RPE YIRTIĞI İLE ANTI-VEGF TEDAVİ İLİŞKİSİ

Yaş tip YBMD için intravitreal anti-VEGF tedavileri sonrası gelişen RPE yırtığı olguları literatürde bildirilmiştir. Yaş tip YBMD tedavisi için Amerikan besin ve ilaç idaresi (FDA) tarafından onay verilen ilk anti-VEGF tedavi olan pegaptanib sodyum, VEGF'in 165 izoformunu inhibe etmektedir. Literatürde üç ayrı yayında, YBMD tedavisinde intravitreal pegaptanib sodyum kullanımı sonrası RPE yırtığı gelişen toplam 10 vaka bildirilmiştir.¹⁰⁻¹² Vakaların tamamında fibrovasküler PED nedeniyle intravitreal pegaptanib sodyum tedavisi uygulandığı izlenmiştir. RPE yırtığı ise enjeksiyondan günler ile haftalar sonrasında gelişmiştir. Gösterilen RPE yırtıklarının klinik, FA ve OCT bulguları spontan yırtıklardan farklı değildir.

YBMD'nun tüm alt tiplerinde FDA tarafından onay verilen rekombinan anti-VEGF antikorunu olan ranibizumab tedavisi sonrası gelişen RPE yırtıkları da literatürde bildirilmiştir.^{26-28,61-63} Benzer şekilde RPE yırtıkları, intravitreal ranibizumab tedavisi sonrasında haftalar içerisinde gelişmiştir ve YBMD zemininde gelişen spontan yırtıklar ile benzer klinik ve görüntüleme özellikleri göstermektedirler. İlginç olarak Kiss ve arkadaşlarının bildirdikleri iki vakadan birinde tedavi öncesinde PED izlenmemiştir.⁶³ Subfoveal baskın klasik KNVM tanısı ile intravitreal 0,3mg ranibizumab tedavisi sonrası birinci ayda yanıt alınamamış ve intravitreal 0,5mg ranibizumab uygulanmıştır. İkinci tedaviden 6 hafta sonra RPE yırtığı geliştiği izlenmiştir. Bu olgu, her ne kadar literatürdeki anti-VEGF tedavisi sonrası PED olmaksızın RPE yırtığı gelişen nadir vakalardan biri olsa da anti-VEGF tedaviler sonrasında yırtık gelişmesinde PED'in mutlak risk faktörü olmadığını göstermesi açısından önemlidir.

RPE YIRTIĞI VE BEVACİZUMAB

FDA tarafından kolon kanseri bulunan hastalarda intravenöz kullanımı onaylanan bevacizumab, VEGF'in tüm izoformlarını inhibe etmektedir. Oftalmik kullanımı henüz FDA tarafından onaylanmamış olsa da oftalmologlar tarafından YBMD zemininde gelişen KNVM'de yaygın olarak kullanılan intravitreal bevacizumab (İVB) tedavisinin olumlu sonuçlar verdiği ilk olarak Rosenfeld

Tablo: YBMD zemininde KNVM tedavisinde intravitreal bevacizumab sonrası RPE yırtığı gelişen olguların özeti.

Kaynak	Yaş	Lezyon tipi	Enj. Sayısı	Tanı Zamanı	Yırtık öncesi GK	Yırtık sonrası GK
Chang ve Sarraf ¹²	87	FV PED	1	5 hafta	20/100	PS
	84	FV PED	2	8 hafta	20/50	20/40
	75	Gizli KNVM/ PED	1	6 hafta	20/80	20/100
	86	FV PED	2	8 hafta	20/200	20/200
Meyer ve ark. ¹³	64	Gizli KNVM/ PED	1	4 gün	20/60	20/80
	84	Gizli KNVM/ PED	1	Ø	20/60	Ø
Nicolo ve ark. ¹⁴	59	Gizli KNVM/ PED	1	60 gün	20/32	20/20
Shah ve ark. ¹⁵	90	Gizli KNVM/ PED	3	2 hafta	20/100	2/200
	85	RAP/ PED	2	10 gün	20/60	3/200
Spandau ve Jonas ¹⁶	Ø	PED	Ø	>1 hafta	Ø	Ø
Gelisken ve ark. ¹⁷	70	Gizli KNVM/ PED	1	4 hafta	20/50	20/40
Gibran ve ark. ¹⁸	74	Subfoveal KNVM	2	Ø	20/125	20/320
Gamulescu ve ark. ¹⁹	84	Gizli KNVM/ PED	1	1 hafta	20/160	20/100
	86	Gizli KNVM/ PED	1	1 ay	20/50	20/80
	74	RAP/ PED	1	1 ay	20/50	20/80
	75	Gizli KNVM/ PED	1	1 hafta	20/63	20/100
^a Mennel ve ark. ²⁰	84	Kontralateral göz	5	4 ay	20/60	20/400
Hannan ve ark. ²¹	74	Gizli KNVM/ PED	1	2 hafta	20/80	20/320
^b Ronan ve ark. ²²	80	Gizli KNVM/ PED	1-3	24.45 gün	20/57	20/76
^c Chan ve ark. ²³	80		1-4	37.3 gün	20/162	20/160
^d Weinberger ve ark. ²⁴	76	PED	1	4 hafta	20/40	20/25
^e Kook ve ark. ²⁵	79	PED± Gizli KNVM/ RAP	2	37.3 gün	20/100	20/100
Özmen ve Özdek	74	Gizli KNVM/ PED	1	2 hafta	20/100	20/100

GK: Görme Keskinliği, PED: Pigment Epitel Dekolmanı, FV PED: Fibrovasküler Pigment Epitel Dekolmanı, KNVM: Koroidal Neovasküler Membran, RAP: Retinal Anjiomatöz Proliferasyon, Ø: Belirtilmemiş

a. YBMD zemininde KNVM bulunan bir olgunun intravitreal bevacizumab ile tedavisi sürecinde tedavi edilmeyen gözde gelişen akut RPE yırtığı bildirilmiştir. 5 kontrateral bevacizumab enjeksiyonundan 4 ay sonra minimal SMD bulguları olan ve PED bulunmayan gözde RPE yırtığı gelişmiştir. Literatürdeki diğer yayınlardan farklı olarak kontrateral gözde, beklenen süreden daha uzun zamanda ve PED bulunmayan gözde gelişmesi ile bevacizumab tedavisinin kontrateral etkilerinin daha detaylı incelenmesi gerekliliğini vurgulamaktadır.

b. 12 olgunun ortalama değerleridir.

c. İVBT sonrası RPE yırtığı gelişen 22 olgunun ortalama değerleridir. 21 olguda RPE yırtığı öncesi gizli KNVM komponenti olan PED izlenmiştir. Bir olguda ise klasik KNVM sonrası RPE yırtığı geliştiği bildirilmiştir.

d. 4 olgunun ortalama değerleridir.

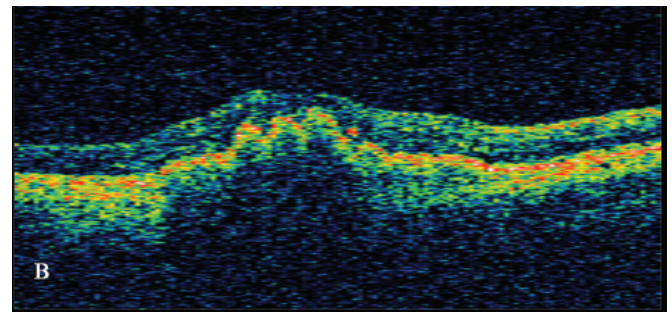
e. 13 olgunun ortalama değerleridir.

ve ark. tarafından bildirilmiştir.^{64,65} Her ne kadar tüm dünyada retinal vasküler hastalıklarda kullanımı giderek artsa da çeşitli nedenlerle henüz randomize klinik bir çalışma yapılamamıştır. İlk kullanımından bugüne kadar tedavinin güvenilirliği üzerinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır. İnternet kullanılarak yapılan bir güvenilirlik araştırması sonucunda İVB'nin güvenilirliği elektronik posta

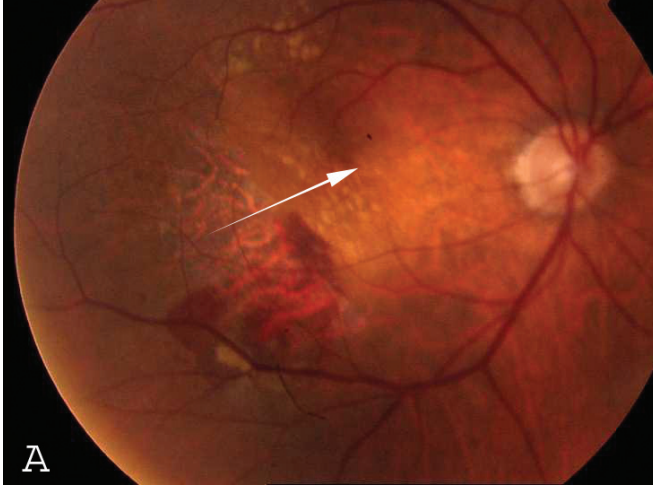
kullanılarak yapılan anketlerle belirlenmiştir.⁶⁷ 12 ülkeden 70 merkezin katıldığı bu ankette 5228 göze uygulanan 7113 enjeksiyon bildirilmiştir. Korneal abrazyon, lens hasarı, endoftalmi, retina dekolmanı, inflamasyon veya üveit, katarakt progresyonu, akut görme kaybı, santral retinal arter tıkanıklığı, subretinal hemoraji, kan basıncı yüksekliği, geçici iskemik atak, serebrovasküler



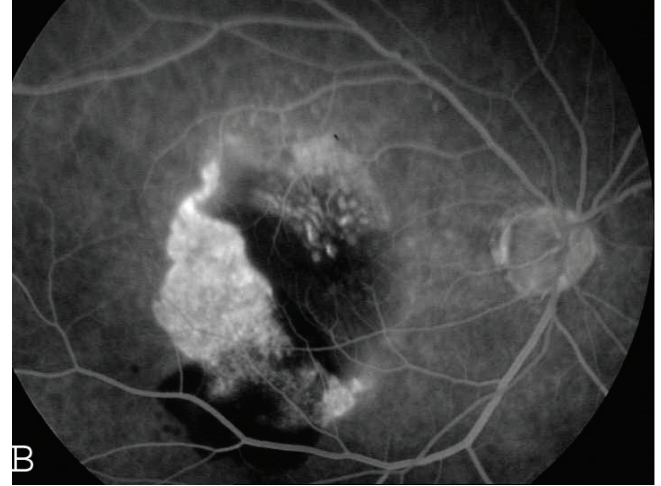
Resim 1a: Sağ gözün intravitreal bevacizumab tedavisi öncesi renkli fundus fotoğrafı. Geniş PED ve temporalinde subretinal hemoraji ve eksudalar dikkat çekmekte. (oklar: PED sınırları).



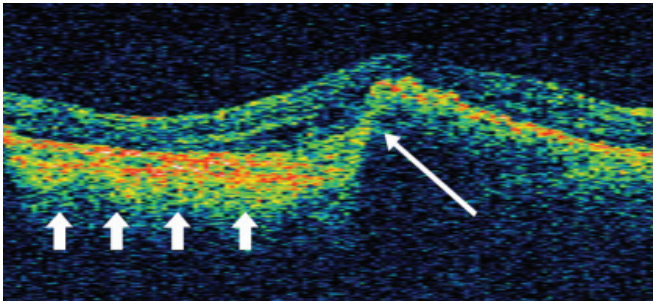
Resim 1b: Foveadan geçen horizontal OCT kesitinde büyük, düzensiz PED izlenmekte. Bu özelliklere sahip PED'in İVB sonrası RPE yırtığı için bir risk faktörü olduğu hatırlanmalıdır.



Resim 2a: İntravitreal bevacizumab tedavisi sonrası sağ gözün renkli fundus fotoğrafı. Fovea temporalinde çıplak koroidin keskin sınırlı görünümü RPE yırtığına düşündürmektedir. Subretinal hemorajiler devam etmekte. (Beyaz Ok: Resim 3'teki OCT kesitini belirtmekte).



Resim 2b: İntravitreal bevacizumab tedavisi sonrası sağ gözün FA tetkiki. PED temporal kenarında keskin sınırlı, retrakte olmuş RPE sonucunda açığa çıkan koroide bağlı hiperfloresans izlenmektedir. PED nazalinde ise retrakte olmuş, katlanmış RPE tabakasına bağlı hipofloresans izlenmektedir.



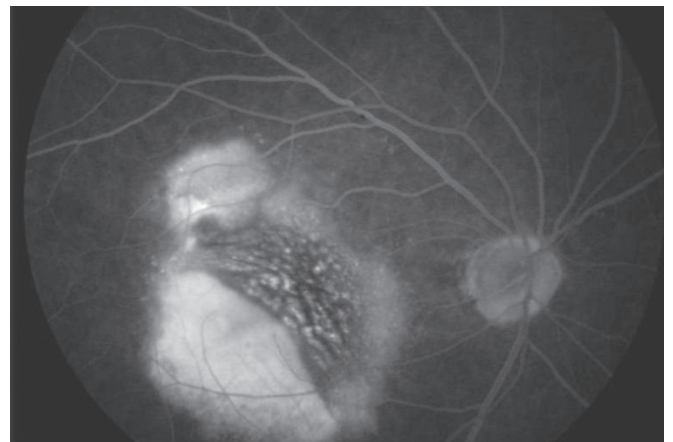
Resim 3: Yapılan OCT tetkikinde çadır şekilli PED ve temporal kenarında yırtık izlenmektedir (ince ok). Yırtığın nazalinde retrakte olmuş, düzensiz RPE hattı dikkati çekmektedir. Temporal kısımda ise RPE bulunmadığı için, koriokapillarisine bağlı yüksek yansıtıcılık izlenmektedir (kalın oklar).

olay ve ölüm gibi yan etkilerin bildirilmesi istenmiştir. Bu yan etkilerin hiç biri benzer popülasyondaki hastalarda beklenen oranın üzerine çıkmamıştır. Yine bu ankette RPE yırtığı oranının %0.06 olduğu bildirilmiştir. Yapılan hayvan çalışmaları intravitreal bevacizumab'ın retinal toksisitesinin olmadığı gösterilmiştir.⁶⁹ Yapılan ilk retrospektif çalışmalarda her ne kadar belirgin oküler ve sistemik yan etkisinin olmadığı^{64,70} bildirilse de son zamanlarda literatürde İVB sonrası RPE yırtığı gelişen olgular giderek artan sayıda bildirilmektedir.¹²⁻²⁵ Literatürdeki olguların biri hariç tamamında altta yatan PED (fibrovasküler PED veya gizli KNVM ile ilişkili seröz PED) bulunmaktadır. Biz de kliniğimize görmede azalma şikayeti ile başvuran YBMD zemininde PED'i bulunan, daha önce hiç bir tedavi almamış ve İVB'i takiben RPE yırtığı gelişen bir olguyu inceledik.

Retina polikliniğimize başvuran 72 yaşında bir erkek hastanın, başvuru sırasında görme düzeyleri sağ gözde 20/100 sol gözde 20/65 idi. Klinik muayene, OCT ve FA incelemesinde bilateral subfoveal seröz PED ile birlikte gizli tipte KNVM saptandı (Resim 1). Hastanın yazılı onayı alındıktan sonra öncelikle sağ göze 2,5mg/0,1ml İVB tedavisi uygulandı. Tedaviden 4 hafta sonra yapılan

oftalmoskopik muayenesinde sağ gözde subretinal hemorajide artış ile birlikte subfoveal hiperpigmente alan ve inferotemporalde çıplak koroid izlendi (Resim 2a). FA ve OCT tetkikleri ile RPE yırtığı geliştiği kanıtlandı (Resim 2b, Resim 3). Hasta, tedavi sonrası ilk 15 gün subjektif olarak daha iyi olduğunu fakat sonra birden kötüleştiğini belirtmekteydi. Yırtık sonrası görme keskinliğinin yırtık öncesi değer ile aynı (20/100) olduğu izlendi. Hastada RPE yırtığı gelişmesine rağmen, aktivite devam ettiği için 1. ayda 2. İVB tedavisi uygulandı. Ek tedavi sonrası 1. ayda klinik muayene, FA ve OCT tetkiklerinde hemorajilerin kaybolduğu, lezyon aktivitesinin azalmakla birlikte devam ettiği, lezyon süperiorunda yeni PED geliştiği izlendi (Resim 4).

Literatürde bildirilen İVB sonrası RPE yırtığı gelişen 70 olgunun ortalama yaşı 78, yırtık öncesi ve sonrası ortalama görme keskinlikleri sırasıyla 20/67 ve 20/80 idi. RPE yırtığı öncesi son İVB enjeksiyonu ile yırtık arasında geçen süre ortalama 3.8 hafta idi (Tablo). Olgularda 1.25 mg veya 2.5 mg intravitreal bevacizumab dozları



Resim 4: İkinci İVB tedavisi sonrası, birinci ay kontrolünde hemoraji blokajının kaybolduğu, lezyon süperiorunda yeni PED geliştiği izlendi.

kullanılmıştır. Cahn ve ark. yaptıkları çalışmada bevacizumab dozları ile RPE yırtığı arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir.²³

Yapılan çalışmalarda yaş tip YBMD'nun doğal seyri izlenirken PED gelişiminin %10 olduğu ve PED bulunan vakaların yaklaşık %10-11.9'unda RPE yırtığı geliştiği tahmin edilmiştir.^{1,44,60,66} Chan ve ark., 1064 gözün dahil edildiği ve 22 RPE yırtığını içeren çalışmalarında yaş tip YBMD olan gözlerde %12.3 oranında PED bulunduğunu ve PED bulunan olguların %17.1'inde (toplam olguların %2.2'sinde) İVB sonrası RPE yırtığı geliştiğini bildirmişlerdir.²³ Aynı çalışmada Chan ve ark. PED büyüklüğünün KNV büyüklüğüne oranının RPE yırtığı gelişen olgularda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Her ne kadar istatistiksel analizlerde KNV/PED oranının RPE yırtığında belirleyici faktör olamayacağı gösterilse de bu bulgu anti-VEGF tedavisi sonrası gelişen RPE yırtıklarında KNVM kontraksiyonunun önemini öne süren teorileri desteklemektedir. Düşük KNVM büyüklüğüne karşı geniş bir PED bulunması, kontraksiyon sırasında PED'e daha büyük bir kuvvet uygulanabileceğini düşündürmektedir. RPE yırtığı olan gözlerde PED'in daha büyük olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiş ve PED büyüklüğünün istatistiksel olarak RPE yırtığının belirleyici bir faktörü olabileceği gösterilmiştir.^{23,44}

İncelenen çalışmalarda, İVB sonrası RPE yırtığı gelişen gözlerin çoğunluğunda görme keskinliğinin korunduğu izlenmiştir (Tablo). Bunun nedeni tam olarak anlaşılmasa da en mantıklı açıklama extrafoveal tutulumla ilgili olarak foveanın korunması olacaktır. Ancak önceki yıllarda yapılmış bir çalışmada foveal tutulumun RPE yırtıklarında her zaman görme keskinliğinde azalma ile birlikte seyretmediği bildirilmiştir.³¹ Sınırlı sayıda olguda İVB sonrası RPE yırtığı izlenen gözlerde de foveal tutulumla rağmen görme keskinliğinin korunduğu bildirilmiştir. Hatta RPE yırtığı sonrasında İVB enjeksiyonlarına devam edilmesiyle yırtık kötüleşmemekte, aksine açıkta kalan koroidden neovaskülarizasyon gelişiminin baskılanması sağlanarak görme keskinliğinin korunmasına katkıda bulunulmaktadır.²³

İncelenen çalışmalarda YBMD zemininde KNVM için uygulanan İVB tedavisi sonrası gelişen RPE yırtığı oranı %0.8-2.2 gibi düşük değerlerde izlenmiştir.^{23,24} Her ne kadar retrospektif karakterde olmaları, İVB sonrası gelişen RPE yırtıklarını inceleyen çalışmaların güvenilirliğini azaltsa da, PED bulunan gözlerde İVB sonrası %17.1 gibi yüksek oranda RPE yırtığı izlenmesi (doğal seyirde PED bulunan gözlerde RPE yırtığı oranı %10-11.9) muhtemel ilişkilerinin açıklanması için detaylı çalışmaların gerektiğini ortaya koymaktadır.

Yaş tip YBMD için uygulanan anti-VEGF tedavilerin (pegaptanib ve ranibizumab) incelendiği çok merkezli klinik çalışmalarda PED bulunan gözler çalışma dışı bırakılmaktadır.^{61,71,72} Bu durum, klinik çalışmalarda intravitreal pegaptanib ve ranibizumab tedavileri ile gelişen RPE yırtığı oranlarının azlığını açıklamaktadır.

Anti-VEGF tedavisi sonrası RPE yırtığı gelişimi için yüksek riskli olan hasta grubunun belirlenmesi tedavi

öncesinde atılması gereken önemli bir adımdır. Vaskülarizasyon gösteren, büyük, çentikli, düzensiz PED izlenmesinin (klinik veya FA, ICGA, OCT tetkilerinde), RPE yırtığı veya görme kaybı için yüksek risk oluşturabileceği akıld tutulmalıdır. Günümüzde yüksek riskli lezyonlar için anti-VEGF tedavisinden başka seçenek olmasa da, hastalar tedavi öncesinde bilgilendirilerek, tedaviye rağmen ciddi görme kaybının gelişebileceği anlatılmalıdır.¹²

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Hoskin A, Bird AC, Sehmi K.: Tears of detached retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol.* 1981;65:417-422.
- Yanuzzi LA, Guyer DR, Green WR.: Central serous chorioretinopathy. *The Retina Atlas.* St. Louis: Mosby. 1995:262-277.
- Lim JJ, Lam S.: A retinal pigment epithelium tear in a patient with angiod streaks. *Arch Ophthalmol.* 1990;109:1672-1674.
- Levin LA, Seddon JM, Topping T.: Retinal pigment epithelial tears associated with trauma. *Am J Ophthalmol.* 1991;112:396-400.
- Gass JDM: Retinal pigment epithelial rip during krypton red laser photocoagulation. *Am J Ophthalmol.* 1984;98:700-706.
- Gelissen F, Indhofen W, Partsch M et al.: Retinal pigment epithelial tear after photodynamic therapy for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol.* 2001;131:518-520.
- Pece A, Introini U, Bottoni F et al.: Acute retinal pigment epithelial tear after photodynamic therapy. *Retina.* 2001;21:661-665.
- Goldstein M, Heilweil G, Barak A et al.: Retinal pigment epithelial tear following photodynamic therapy for choroidal neovascularization secondary to AMD. *Eye.* 2005;1-10.
- Michels S, Aue A, Simader C et al.: Retinal pigment epithelium tears following verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:396-398.
- Dhalla MD, Blinder KJ, Tewari A et al.: Retinal epithelial pigment tear following intravitreal pegaptanib sodium. *Am J Ophthalmol.* 2006;141:751-753.
- Singh RP, Sears JE.: Retinal pigment epithelial tears after pegaptanib injection for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:160-162.
- Chang LK, Sarraf D.: Tears of the retinal pigment epithelium: an old problem in a new era. *Retina.* 2007;27:523-534.
- Meyer CH, Mennel S, Schmidt JC et al.: Acute retinal pigment epithelial tear following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for occult choroidal revascularization secondary to age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:1207-1208.
- Nicolo M, Ghiglione D, Calabria G.: Retinal pigment epithelial tear following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Eur J Ophthalmol.* 2006;17:770-773.
- Shah CP, Hsu J, Garg SJ et al.: Retinal pigment epithelial tear after intravitreal bevacizumab injection. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:1070-1071.
- Spandau UH, Jonas JB.: Retinal pigment epithelium tear after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:1068-1070.
- Gelissen F, Ziemssen F, Voelker K et al.: Bartz-Schmidt KU. Retinal pigment epithelial tear following intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84:833-834.
- Gibran SK, Schdev A, Stappler T et al.: Histological findings of a choroidal neovascular membrane removed at the time of macular translocation in a patient previously treated with intravitreal bevacizumab injection. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:602-604.
- Gamulescu MA, Framme C, Sachs H.: RPE-rip after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment for vascularized PED secondary to AMD. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245:1037-1040.
- Mennel S, Callizo J, Schmidt JC et al.: Acute retinal pigment epithelial tear in the untreated fellow eye following repeated bevacizumab injections. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007;85:689-690.
- Hannan SR, Madhusudhana KC, Lotery AJ et al.: Retinal pigment epithelial tear following intravitreal bevacizumab for choroidal neovascular membrane due to age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2007;91:977-978.
- Ronan SM, Yoganathan P, Chien FY et al.: Retinal pigment epithelium tears after intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2007;27:535-540.

23. Chan CK, Meyer CH, Gross JG et al.: Retinal pigment epithelium tears after intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2007;27:541-551.
24. Weinberger AWA, Thiel M, Mohammadi B et al.: Retinal pigment epithelium tears after intravitreal bevacizumab in pigment epithelium detachment. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:294-296.
25. Kook D, Wolf A, Neubauer AS et al.: Retinal pigment epithelial tears after intravitreal injection of bevacizumab for AMD: Frequency and progress. *Ophthalmologie* 2007 Jul 25; elektronik yayin. Almanca.
26. Lee GKY, Lai TYY, Chan WM et al.: Retinal pigment epithelial tear following intravitreal ranibizumab injections for neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007.
27. Carvounis PE, Kopel AC, Benz MS.: Retinal pigment epithelium tears following ranibizumab for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:504-505.
28. Bakri SJ, Kitzmann AS.: Retinal pigment epithelial tear after intravitreal ranibizumab. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:505-507.
29. Coscas G, Koenig F, Soubrane G.: The pretear characteristics of pigment epithelial detachments. *Arch Ophthalmol*. 1990;108:1687-1693
30. Decker WL, Sanborn GE, Ridley M, et al.: Retinal pigment epithelial tears. *Ophthalmology*. 1983;5:507-512.
31. Bressler NM, Finklestein D, Sunness JS, et al.: Retinal pigment epithelial tears through the fovea with preservation of good visual acuity. *Arch Ophthalmol*. 1990;108:1694-1697.
32. Chuang EL, Bird AC.: The pathogenesis of tears of the retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol*. 1988;105:285-290.
33. Chuang EL, Bird AC. Bilaterality of tears of the retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol*. 1988;72:918-920.
34. Gross-Jendroska M, Owens SL, Flaxel CJ, et al.: Prophylactic laser treatment to fellow eyes of unilateral retinal pigment epithelial tears. *Am J Ophthalmol*. 1986;126:77-81.
35. Choroidal neovascularization prevention trial research group. Laser treatment in fellow eyes with large drusen: updated findings from a pilot randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2003;110:971-978.
36. Owens SL, Bunce C, Brannon AJ, et al.: Prophylactic laser treatment hastens choroidal neovascularization in unilateral age-related maculopathy: final results of the drusen laser study. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:276-281.
37. Friberg TR, Musch DC, Lim JI, et al.: Prophylactic treatment of age-related macular degeneration report number 1: 810-nanometer laser to eyes with drusen. Unilaterally eligible patients. *Ophthalmology*. 2006;113:622.
38. Complications of Age-Related Macular Degeneration Prevention Trial Research Group: Laser treatment in patients with bilateral large drusen: the complications of age-related macular degeneration prevention trial. *Ophthalmology*. 2006;113:1974-1986.
39. Arroyo JG, Schatz H, McDonald R, et al.: Indocyanine green videangiography after acute retinal pigment epithelial tears in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 1997;123:377-385.
40. Hee MR, Bausmal CR, Puliafito CA, et al.: Optical coherence tomography in age-related macular degeneration and choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 1996;103:1260-1270.
41. Giovannini A, Amato G, Mariotti C, et al.: Optical coherence tomography in the assessment of retinal pigment epithelial tear. *Retina*. 2000;20:37-40.
42. Chan A, Duker JS, Ko TH, et al.: Ultra-high resolution optical coherence tomography of retinal pigment epithelial tear following blunt trauma. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:281-282.
43. Karadimas P, Paleokastritis GP, Bouzas EA.: Fundus autofluorescence imaging findings in retinal pigment epithelial tear. *Eur J Ophthalmol*. 2006;16:767-769.
44. Yeo JH, Marcus S, Murphy RP: Retinal pigment epithelial tears. Patterns and prognosis. *Ophthalmology*. 1988;95:8-13.
45. Mavrofides EC, Puliafito CA, Fujimoto JG: Central serous chorioretinopathy. In: *Optical Coherence Tomography of Ocular Diseases*. Thorofare, NJ: SLACK, Inc. 2004:215-242.
46. Ishida Y, Kato T, Minamoto A, et al.: Retinal pigment epithelial tear in a patient with central serous chorioretinopathy treated with corticosteroids. *Retina*. 2004;24:633-636.
47. Gass JDM: Idiopathic central serous chorioretinopathy. In: *Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: Diagnosis and Treatment*. St. Louis: Mosby. 1997:52-70.
48. Pauleikhoff D, Loffert D, Spital G, et al.: Pigment epithelial detachment in the elderly. Clinical differentiation, natural course and pathogenetic implications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240:533-538.
49. Swanson DE, Kalina RE, Guza SV: Tears in the retinal pigment epithelium: Occurrence in retinal detachment and a chorioretinal scar. *Retina*. 1984;68:513-519.
50. Joyiga A, Newsom RSB: Giant retinal epithelium rip secondary to subretinal proliferative vitreoretinopathy. *Eye*. 2004;18:960-962.
51. Laatikainen L, Syrdalen P.: Tearing of retinal pigment epithelium after glaucoma surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1987;225:308-310.
52. Doi M, Osawa S, Sasoh M, et al.: Retinal pigment epithelial tear and extensive exudative retinal detachment following blunt trauma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000;238:621-624.
53. Goldstein BG, Pavan PR: 'Blow-outs' in the retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol*. 1987;71:676-681.
54. Gass JDM: Pathogenesis of tears of the retinal pigment epithelium. *Br J Ophthalmol*. 1984;68:513-519.
55. Krishan NR, Chandra SR, Stevens TS: Diagnosis and pathogenesis of retinal pigment epithelial tears. *Am J Ophthalmol*. 1985;100:698-707.
56. Cantrill HL, Ramsay RC, Knobloch WH: Rips in the pigment epithelium. *Arch Ophthalmol*. 1983;101:1074-1079.
57. Gass JD: Serous retinal pigment epithelium detachment with a notch: a sign of occult choroidal neovascularization. 1984. *Retina*. 2003;23:205-220.
58. Gass JD: Radial chorioretinal folds; a sign of choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol*. 1981;99:1016-1018.
59. Meyer CH, Toth CA: Retinal pigment epithelial tear with vitreomacular traction: a novel pathogenic feature. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001;239:325-333.
60. Schoeppner G, Chuang EL, Bird AC: The risk of fellow eye visual loss with unilateral pigment epithelial tears. *Am J Ophthalmol*. 1989;108:683-685.
61. Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA: Ranibizumab: Phase III clinical trials results. *Ophthalmol Clin N Am*. 2006;19:361-372.
62. Apte RS: Retinal pigment epithelial tear after intravitreal ranibizumab for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol*. 2007;27:59-61.
63. Kiss C, Michels S, Geitzenauer W et al.: Retinal pigment epithelium tears following intravitreal ranibizumab therapy. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;4.
64. Avery RL, Pieramici DL, Rabena MD, et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006;113:363-332.
65. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA: Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005;36:331-335.
66. Caswell AG, Kohen D, Bird AC: Retinal pigment epithelial detachments in the elderly: classification and outcome. *Br J Ophthalmol*. 1985;69:397-403.
67. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E: The international intravitreal bevacizumab safety survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:1344-1349.
68. Hartnett ME, Lappas A, Darland D, et al.: Retinal pigment epithelium and endothelial cell interaction causes retinal pigment epithelial barrier dysfunction via a soluble VEGF-dependent mechanism. *Exp Eye Res*. 2003;77:593-599.
69. Manzona RPA, Gholam PA, Khan P et al.: Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin). *Retina*. 2006;26:257-261.
70. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA et al.: Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26:495-511.
71. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group: Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration; two year results of the two prospective multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology*. 2006;113:1001-1006.
72. Brown DM, Kaiser PK, Michels M et al.: Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Eng J Med*. 2006;355:1432-1444.